# Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der kontrollierten Hypothermie auf den hämorrhagischen Schock bei lebergesunden und leberkranken Tieren

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
**Dieter Tausch**

Saarbrücken
1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lüdeke

---

# Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der kontrollierten Hypothermie auf den hämorrhagischen Schock bei lebergesunden und leberkranken Tieren.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Dieter Tausch

Promotionsdatum: 23.2.1970

Dekan: Professor Dr. med. G. Dhom
Referent: Privatdozent Dr. med. U. Matzander

INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| Einführung | 1 |
| Fragestellung | 7 |
| Methodik | |
| 1. Versuchsanordnung | 8 |
| 2. Durchgeführte Untersuchungen | 1o |
| Ergebnisse | 13 |
| Besprechung der Ergebnisse | 4o |
| Zusammenfassung | 51 |
| Schrifttum | 53 |
| Lebenslauf | |


UNIV. LEIDEN BIBL.

EINLEITUNG

Die Lebererkrankungen haben von Jahr zu Jahr mehr an Bedeutung erlangt.Durch die ständige Zunahme der Hepatitis epidemica,der Serumhepatitis und durch den steigenden Alkoholkonsum leben heute in der Bundesrepublik bereits eine Viertelmillion Menschen mit Lebercirrhose.Die Zahl der Todesfälle steigt jährlich, 1967 betrug sie in der Bundesrepublik 13 279 (38).

Ein sehr hoher Prozentsatz der Lebercirrhotiker stirbt durch eine akute Blutung aus Ösophagusvaricen.Die Blutung ist vorwiegend Folge eines Rückstaus des splenointestinalen Blutes,dessen Abfluß in der Pfortader auf Grund der Umbauvorgänge in der Leber behindert ist.Bereits vorhandene Anastomosen zwischen Vena portae und dem druckniederen Cava-Azygos-System erweitern sich.Besonders ungünstig wirken sich die Kolateralverbindungen im Cardia- und Ösophagusbereich aus.Es bilden sich Ösophagusvaricen.Diese treten bei 6o% aller Patienten mit Lebercirrhose auf (1o);bei über der Hälfte dieser Patienten kommt es hieraus zu einer Blutung (3o).Sie ist ein äußerst dramatisches Ereignis,und ihre große Gefahr zeigt sich darin,daß bereits bei der ersten Blutung 3o - 6o% der betroffenen Patienten sterben (4,12,17,18,19,39).Von denen,die die

erste Blutung überstanden haben, sterben bei konservativer Behandlung wiederum etwa die Hälfte innerhalb eines Jahres an einer Rezidivblutung

Blutungen aus Ösophagusvaricen sind weitaus gefährlicher als Ulcusblutungen, da wegen der bereits vorhandenen Hypoxie des cirrhotischen Lebergewebes die Empfindlichkeit gegen jeglichen Sauerstoffmangel außerordentlich groß ist.

Durch die starke Blutung kommt es zu einer erheblichen Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens. Damit Herzmuskel und Gehirn ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden können, passt sich der Körper dem verminderten Herzminutenvolumen im Sinne einer Kreislaufzentralisation oder der "protective redistribution of flow" (24) an, indem die Durchblutung peripherer Organe, wie Haut und Muskulatur, aber auch der Leber und Niere, gedrosselt wird (1).

Kann der Blutverlust nicht innerhalb einer bestimmten Zeit ausgeglichen werden, so bleibt die allgemeine Vasokonstriktion bestehen. Was ursprünglich ein Kompensationsmechanismus war, wird jetzt gefährlich, da als Folge der Minderdurchblutung eine schlechte Sauerstoffversorgung des Gewebes entsteht.

Man nimmt an, daß die Gewebshypoxie die Ursache des irreversiblen hämorrhagischen Schocks ist, jener Phase in der trotz Wiederauffüllung des Kreis-

laufs ein Kreislaufversagen bestehen bleibt.
CROWELL konnte im Tierversuch nachweisen,daß bei einer Sauerstoffschuld von ≙1oo ml/kg Körpergewicht mehr als 9o% der Tiere überlebten,bei einer Schuld von ≙12o ml/kg Körpergewicht waren es noch 5o%.Bei einer Sauerstoffschuld von 15o ml/kg Körpergewicht war der hämorrhagische Schock in jedem Fall letal (9).

Durch den Sauerstoffmangel bleibt der Stoffwechsel auf einer anaeroben Phase stehen,wobei es zu einer Anhäufung von Milchsäure und anderen Metaboliten kommt.Nach Erschöpfung der puffernden Plasmabikarbonate tritt im Blut eine metabolische Azidose auf.Erreicht der Laktatspiegel im Blut Werte über 4 mval,so ist in der Mehrzahl der Fälle eine tödliche Prognose zu stellen, selbst wenn die Laktatwerte durch eine entsprechende Behandlung korrigiert werden.Die Leber ist nicht mehr in der Lage,das Laktat zur Glykogensynthese zu verwenden,es muß sogar angenommen werden,daß sie im Schock selbst Milchsäure bildet (32,36).

Eine ausgeprägte Vasokonstriktion im Bereich des Splanchnicusgebietes hat demnach deletäre Folgen für die oxydative Leistung der Leber,da die bestehende Hypoxie verstärkt wird.Dadurch kommt es zu einem vollkommenen Zusammenbruch der Leberfunktion,wobei auch die ständig anflutenden stickstoffhaltigen Substanzen, wie Ammoniak,Phenole und Indol,die im Darm von der

Darmflora gebildet werden, nicht mehr entgiftet werden können. Sie gelangen kontinuierlich in den großen Kreislauf und dringen durch Diffusion in die Hirnzellen, deren Stoffwechsel sie stören, sodaß sich das Bild des Leberkomas entwickelt.

Patienten mit cirrhotischer Leber sind bei Blutungen aus Ösophagusvaricen nicht nur durch den unmittelbaren Blutverlust bedroht, sondern vielmehr durch Leberinsuffizienz und Leberkoma.

Sinnvoll erscheint es, die Gefahren der Gewebshypoxie bei versagendem Kreislauf zu verringern, indem man den Sauerstoffbedarf des Gewebes herabsetzt. Hier bietet sich die kontrollierte Hypothermie an, die einen eindeutigen Schutz gegenüber Hypoxie oder sogar Anoxie bietet. Experimentelle Untersuchungen zeigten an gesunden Hunden, bei denen die A.hepatica und Vena portae abgeklemmt wurden, daß die Abklemmung der afferenten Lebergefäße bei normaler Körpertemperatur höchstens 2o Minuten lang vertragen wurde (35); spätestens nach 6o Minuten dauernder Abklemmung starben alle Tiere. Wurde der Versuch unter kontrollierter Hypothermie von $28^{o}$ - $3o^{o}C$ durchgeführt, so überlebten die Tiere auch eine einstündige Abklemmung. Seitens der Unterkühlung beobachtete man dabei keine nachteiligen Auswirkungen; sogar eine 12-stündige Hypothermie von $23^{o}C$ führte nach FISHER und Mitarbeiter zu keinen irreversiblen Veränderungen der Leber (13).

Die Herabsetzung der Körpertemperatur bewirkt eine Drosselung des zellulären Stoffwechsels. Die gedrosselte Atmungsaktivität der Zelle führt zu einer Verlängerung des Zellebens, wenn diese durch eine gestörte Sauerstoffzuteilung gefährdet ist. Die Hypothermie wirkt den Folgen der Hypoxie entgegen und verringert die Anhäufung saurer, toxisch wirkender Metaboliten, die gewöhnlich bei Sauerstoffmangel anfallen und zum Tod der Zelle führen können (11).

BLALOCK und MASON beobachteten zufällig bei Tierversuchen im hämorrhagischen Schock, daß die Überlebensraten im Winter höher waren als im Sommer (3). Versuchsreihen anderer Autoren bestätigten diese Beobachtung. Sie zeigten, daß durch die Herabsetzung der Körpertemperatur bei den verschiedenen Schockformen die Überlebensraten höher waren und stärkere Schädigungen ertragen wurden (5,14,21,31). POSTEL, REID und HINTON sowie BREWIN fanden übereinstimmend bei Hypothermie im hämorrhagischen Schock eine Überlebensrate von 8o% im Gegensatz zu 2o% der Kontrolltiere (5,34). OVERTON und DE BAKEY stellten ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Überlebensrate fest (31). FRIEDMANN, DAVIDOFF und FINE ebenso JAULMMES und Mitarbeiter sahen dagegen nur bei der prophylaktischen Anwendung der Hypothermie im hämorrhagischen Schock gute Erfolge (14,21).

In allen Fällen wurde jedoch eine Toleranzverbesserung

festgestellt, wobei es sich aber bei diesen Versuchsreihen um lebergesunde Tiere handelte.
Im Schrifttum finden sich auch mehrere Berichte über günstige Erfahrungen mit der kontrollierten Hypothermie bei chirurgischen Eingriffen, insbesonders bei Leberresektionen und bei der Behandlung blutender Ösophagusvaricen durch die porto-cavale Anastomose (2,7,16,23,33).

Es ergibt sich somit die Frage, ob durch die Anwendung der kontrollierten Hypothermie die Auswirkungen des hämorrhagischen Schocks bei bestehendem Leberschaden verringert werden können.

## FRAGESTELLUNG

Ist die kontrollierte Hypothermie eine geeignete Methode, die Gefahr des hämorrhagischen Schocks herabzusetzen und zwar:

a) Im Tierversuch bei gesunder Leber ?

b) Im Tierversuch bei geschädigter Leber ?

METHODIK

1. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten 6o annähernd gleichaltrige Kaninchen beiderlei Geschlechtes mit einem Gewicht von 3 5oo Gramm (∓1oo).

Die Versuchstiere wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe Ia : Lebergesunde Tiere bei normaler Körpertemperatur

Gruppe Ib : Lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie

Gruppe IIa : Mit $CCl_4$ lebergeschädigte Tiere bei normaler Körpertemperatur

Gruppe IIb : Mit $CCl_4$ lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie

Jede Gruppe umfaßte 15 Tiere.
Unter konstanten Bedingungen wurde bei jedem Tier folgendermaßen vorgegangen: Unter einer Fluothan-$O_2$-Gemisch-Narkose wurden in Seitlagerung die Aa. femorales beiderseits an der Oberschenkelinnenseite mit

Gefäßkatheter der Größe 2 kanuliert.

Der eine Gefäßkatheter diente zur Blutentnahme, der der anderen Seite zur direkten Messung des Blutdrucks mittels eines offenen Steigrohrs.
Bei den Gruppen Ib und IIb wurde die Körpertemperatur gesenkt. Die Unterkühlung wurde im einzelnen folgendermaßen ausgeführt:

Nach Beendigung des operativen Eingriffs wurde den Tieren intramuskulär die lytische Mischung mit Megaphen, Atosil und Dolosal im Verhältnis 1:1:2 (Megaphen: 2o mg/kg, Atosil: 2o mg/kg und Dolosal: 4o mg/kg Körpergewicht) injiziert. Die Dosierung erfolgte nach Angaben von HOFFMEISTER, VORMANN und WEESE (2o).

Anschließend wurden die Tiere in eine flache Wanne gelegt, durch die Leitungswaseer mit einer Temperatur von ca. 15°C geleitet wurde. Nach 3o - 4o Minuten war die rectale Temperatur auf 32°C gesunken. Die Temperatur wurde rectal laufend mit einem elektrischen Anzeigegerät gemessen. Auch ohne weitere Unterkühlungsmaßnahmen sank bei den Tieren nach Herausnahme aus dem Wasserbad die Temperatur um 3 - 5°C ab. Es wurde darauf geachtet, daß die Temperatur nicht unter 28°C abfiel, indem bei einer rectalen Temperatur von 3o°C bereits ein Infrarotstrahler in einem Meter Entfernung eingeschaltet wurde. Bei Versuchsbeginn betrug die rectale Temperatur im Durchschnitt 3o,3°C, bei Versuchsende

durchschnittlich 28,2°C.

Den Kaninchen der Gruppe IIa und IIb wurde, um eine Leberschädigung hervorzurufen, 48 Stunden vor Versuchsbeginn o,5 ml $CCl_4$/kg Körpergewicht unter die Nackenhaut injiziert.

Die Tiere der Gruppe Ib und II b wurden tracheotomiert und durch einen Kindertubus mit reinem Sauerstoff im Wechseldruck beatmet. In Vorversuchen trat bei den unterkühlten Tieren, die spontan atmeten, eine respiratorische Azidose auf, durch die die Tiere schnell ad exitum kamen. Es fand sich eine Erhöhung des $pCO_2$ bis zu 8o mm Hg und eine pH-Verschiebung auf durchschnittlich 7,19.

Zur Erzeugung eines hämorrhagischen Schocks wurden die Tiere folgendermaßen entblutet:

Mit Einmalspritzen wurde das erste Mal 2o ml Blut, dann in Abständen von 15 Minuten je 1o ml Blut äußerst vorsichtig entnommen, bis die Tiere ad exitum kamen.

## 2. Durchgeführte Untersuchungen

Neben der laufenden arteriellen Blutdruckmessung und der Blutvolumenbestimmung bis zum Eintritt des Todes sowie der laufenden rectalen Körpertemperaturmessung bei den Gruppen Ib und IIb, wurden jeweils folgende

Untersuchungen durchgeführt:

1. Blutgasbestimmungen aus den arteriellen Blutproben
   a) $pO_2$ mit der Clark-Platin-Elektrode BECKMANN 325814
   b) $pCO_2$ mit der Severighouse-Elektrode BECKMANN 9987100

2. pH mit der Glaselektrode BECKMANN 39070

Die Elektroden für die pH-,$pO_2$- und $pCO_2$-Messungen waren in der Modularküvette von BECKMANN zusammengefaßt.Diese war an den physiologischen Gasanalysator BECKMANN,Modell 160,angeschloßen,auf dessen Skala die Meßwerte direkt abgelesen werden konnten.Die Meßtemperatur betrug 37°C. Sie wurde mittels eines Thermostaten aufrechterhalten.

3. Sauerstoffsättigung mit dem AO-Küvetten-Oxymeter HELLIGE

4. Hämatokrit mit der HAWKSELEY-Mikrozentrifuge und der dazugehörigen Ablesetafel

5. Hämoglobin mit dem Colorimeter C BECKMANN

Da sich die Gasspannung mit der Temperatur ändert, wurden die Blutgasmeßwerte der unterkühlten Tiere (Gruppe Ib und IIb) mittels der Korrekturtabelle von BRADELEY und Mitarbeiter korrigiert(6).Die Korrektur beträgt für den $pCO_2$ 4,4% und für den Sauerstoffpartialdruck 6% pro Grad Temperaturdifferenz (6). Die pH-Werte dieser beiden Gruppen wurden nach dem Diagramm von KELMANN und NUNN unter Berücksichtigung des jeweils herrschenden $pCO_2$ entsprechend korrigiert (22).

# ERGEBNISSE

## 1. Blutvolumen

Die lebergesunden Tiere mit normaler Körpertemperatur (Gruppe Ia) kamen nach einer Blutentnahme von durchschnittlich 134 ml (±2o) ad exitum.

Bei den lebergeschädigten Tieren mit normaler Körpertemperatur (Gruppe IIa) war die entnommene Blutmenge bis zum Exitus geringer. Sie betrug im Durchschnitt 116 ml (±21).

Bei den Tieren unter kontrollierter Hypothermie trat dagegen der Tod schon bei einem wesentlich geringeren Blutverlust ein. Das Blutvolumen betrug bei den lebergesunden Tieren (Gruppe Ib) im Mittel 88 ml (±13), das der lebergeschädigten (Gruppe IIb) im Mittel nur 77ml (±13) (s.Abb. 1).

Der Unterschied ist statistisch gesichert. (Gruppe Ia: Ib, $p<o,o5$; Gruppe IIa:IIb, $p<o,o5$).

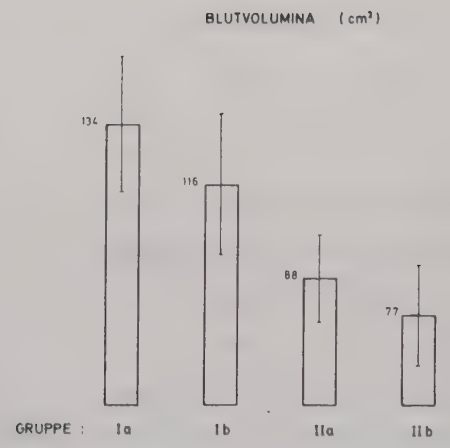



Abb.1 Entnommene Blutvolumina (ml) der einzelnen Versuchsgruppen bis zum Eintritt des Todes

2. Blutdruckwerte

Bei den Tieren mit normaler Körpertemperatur (Gruppe Ia und IIa) betrug der Ausgangswert im Durchschnitt 135 cm $H_2O$ ($\bar{+}12$). Unmittelbar vor dem Tod war der Blutdruck bei der Gruppe Ia auf 56 cm $H_2O$ ($\bar{+}13$), bei der Gruppe IIa auf 65 cm $H_2O$ ($\bar{+}18$) abgesunken. Der Druckabfall war annähernd kontinuierlich (s. Abb. 2 und 3).

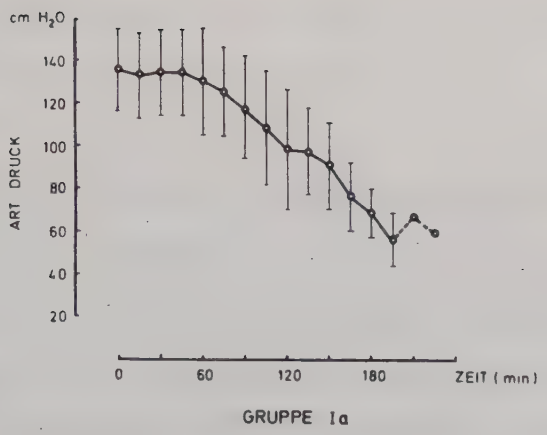



Abb.2 Verhalten des arteriellen Drucks der Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie)

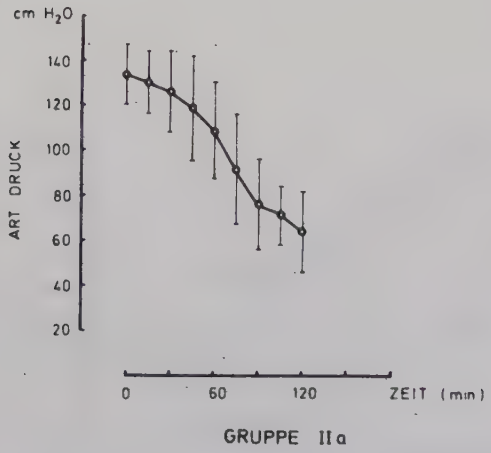



Abb.3 Verhalten des arteriellen Drucks der Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere in Normothermie)

Bei den unterkühlten Tieren waren die Ausgangswerte des Blutdrucks von vornherein niedriger.Sie lagen bei Versuchsbeginn in Gruppe Ib durchschnittlich bei 9o cm $H_2O$ ($\bar{+}$14),in der Gruppe IIb im Mittel bei 84 cm $H_2O$ ($\bar{+}$18). Insgesamt fiel bei den unterkühlten Tieren der Druck schneller ab.Die Werte unmittelbar vor dem Tod lagen tiefer,als die der Tiere in Normothermie.Sie betrugen bei Gruppe Ib durchschnittlich 34 cm $H_2O$ ($\bar{+}$14),bei Gruppe IIb durchschnittlich 22 cm $H_2O$ ($\bar{+}$1o) (s.Abb.4 und 5). Der Unterschied zwischen unterkühlten und nicht unterkühlten Tieren ist signifikant (s.Tab. I und II).

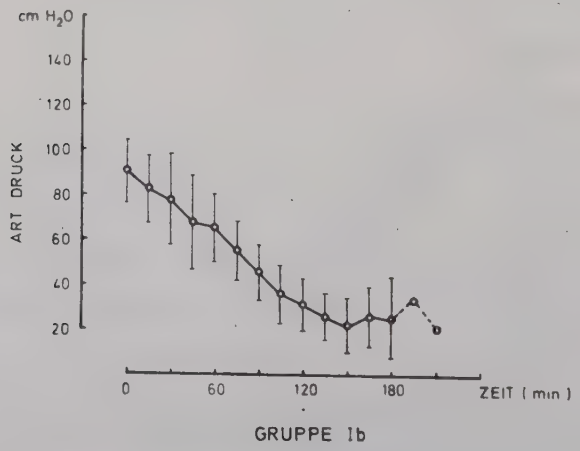



Abb.4 Verhalten des arteriellen Drucks der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie)

3. Blutgase

a) $pO_2$

Vor Versuchsbeginn betrug drr $pO_2$ der Gruppe Ia (lebergesunde Tiere bei normaler Körpertemperatur) im Durchschnitt 83 mm Hg (±18). Während der Entblutung kam es zu einem allmählichen Anstieg des $pO_2$, sodaß am Versuchsende ein $pO_2$ von durchschnittlich 1o2 mm Hg (±13) gemessen wurde (s.Abb.6).

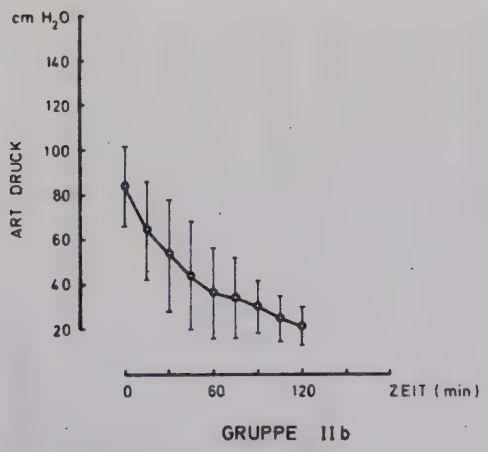



Abb.5 Verhalten des arteriellen Drucks der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter

Tabelle I Arterielle Druckwerte (cm $H_2O$) der Gruppe I ; t:Zeit in min

| Gruppe Ia | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o | 135 | 15o | 165 | 18o | 195 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 135 | 133 | 134 | 134 | 13o | 125 | 117 | 1o8 | 98 | 97 | 91 | 76 | 69 | 56 |
| | n | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 11 | 1o | 1o | 6 | 5 |
| | s | 21 | 2o | 21 | 2o | 25 | 2o | 24 | 27 | 28 | 2o | 2o | 17 | 11 | 13 |
| Gruppe Ib | m | 9o | 82 | 77 | 67 | 65 | 55 | 46 | 36 | 31 | 26 | 21 | 26 | 25 | |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 | 1o | 7 | 4 | 2 | |
| | s | 14 | 15 | 2o | 21 | 17 | 13 | 13 | 13 | 12 | 1o | 12 | 13 | 19 | |
| | p | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,o5 | |

**Tabelle II** Arterielle Druckwerte (cm $H_2O$) der Gruppe II ; t:Zeit in min

| | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gruppe IIa | m | 133 | 13o | 126 | 119 | 1o9 | 91 | 76 | 72 | 65 |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 | 1o | 5 |
| | s | 14 | 13 | 18 | 22 | 21 | 24 | 22 | 13 | 18 |
| Gruppe IIb | m | 84 | 64 | 54 | 43 | 36 | 34 | 3o | 25 | 21 |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 11 | 8 | 5 | 2 |
| | s | 17 | 22 | 24 | 24 | 22 | 19 | 12 | 8 | 8 |
| | p | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,o1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,o1 |

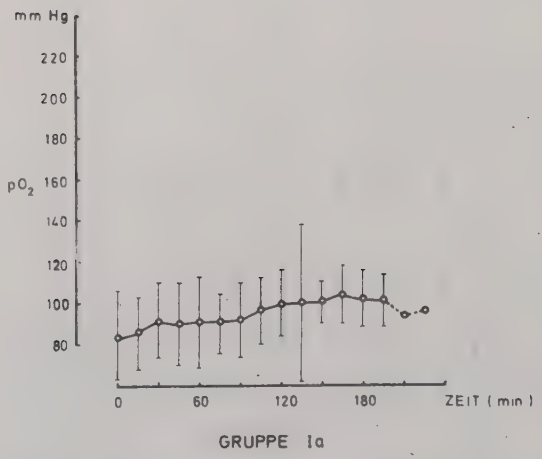



Abb.6 Sauerstoffpartialdrucke der Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie)

Bei der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere unter kontrollierter Hypothermie) war der Ausgangswert unter den gegebenen Versuchsbedingungen im Mittel höher, er betrug 173 mm Hg (±62). Im letzten Versuchsdrittel kam es zu einem plötzlichen Abfall des $pO_2$ auf durchschnittlich 132 mm Hg (±12) (s.Abb.7).

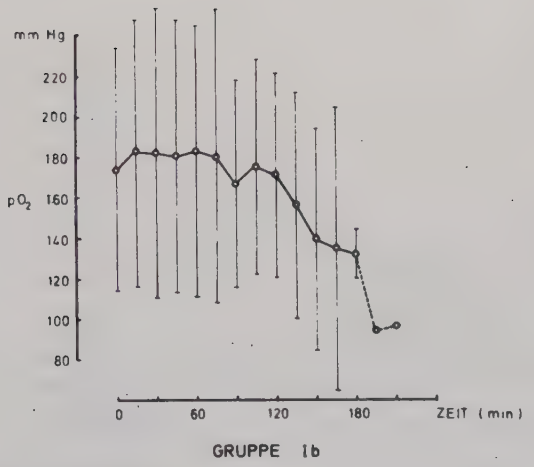



Abb.7 Sauerstoffpartialdrucke der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Ähnlich der Gruppe Ia betrug der $pO_2$ der Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere bei normaler Körpertemperatur) zu Beginn des Versuchs im Durchschnitt 86 mm Hg ($\bar{+}$1o) und stieg bis zum Versuchsende langsam auf einen Durchschnittswert von 1o4 mm Hg ($\bar{+}$12) (s.Abb.8).

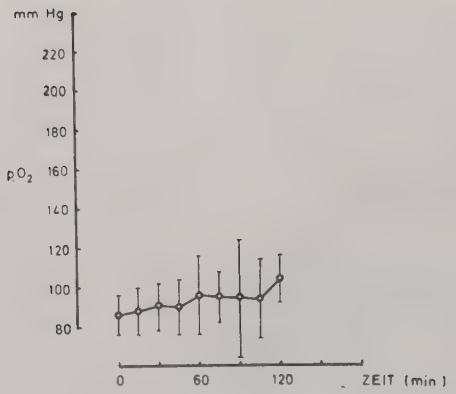



Abb.8
Sauerstoffpartialdrucke der Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere in Normothermie)

Bei der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere unter kontrollierter Hypothermie) dagegen fanden sich, ähnlich der Gruppe Ib, Ausgangswerte von durchschnittlich 207 mm Hg (±40). Im letzten Versuchsdrittel kam es auch hier zu einem Abfall auf durchschnittlich 168 mm Hg (±23) (s.Abb.9).

Die Unterschiede zwischen den Tieren in Normothermie und kontrollierter Hypothermie sind statistisch gesichert (s.Tab.III und IV).

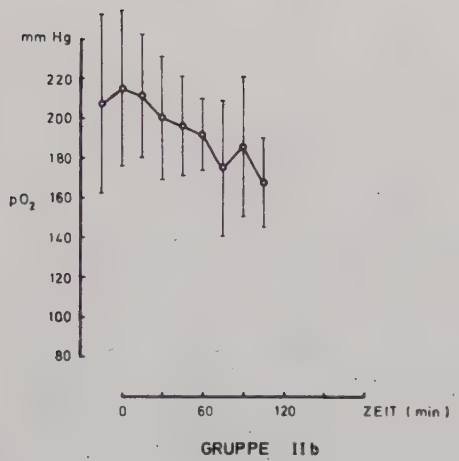



Abb. 9
Sauerstoffpartialdrucke der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie)

b) $pCO_2$

Bei allen vier Versuchsgruppen war ein kontinuierliches Absinken des $pCO_2$ bis zum Versuchsende festzustellen. So fanden sich bei der Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie) folgende Mittelwerte:

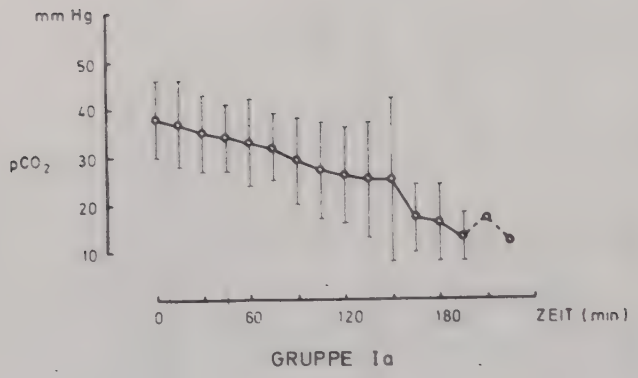
| | |
|---|---|
| zu Beginn | 38 mm Hg ($\bar{+}8$) |
| am Ende | 13 mm Hg ($\bar{+}5$) (s.Abb.1o) |

Tabelle III $pO_2$-Werte (mm Hg) der Gruppe I ; t:Zeit in min

| Gruppe Ia | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o | 135 | 15o | 165 | 18o | 195 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 83 | 86 | 91 | 9o | 91 | 91 | 92 | 97 | 1oo | 1oo | 1o1 | 1o4 | 1o2 | 1o2 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 1o | 8 | 5 | 5 |
| | s | 18 | 17 | 18 | 19 | 21 | 14 | 18 | 16 | 17 | 39 | 1o | 14 | 15 | 13 |
| Gruppe Ib | m | 173 | 183 | 182 | 181 | 183 | 18o | 166 | 175 | 171 | 156 | 139 | 135 | 132 | |
| | n | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 1o | 7 | 5 | 2 | |
| | s | 67 | 67 | 72 | 67 | 72 | 73 | 51 | 53 | 5o | 58 | 56 | 7o | 12 | |
| | p | <o,o1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,o1 | <o,o5 | <o,o5 | <o,o5 | |

Tabelle IV $pO_2$-Werte (mm Hg) der Gruppe II ; t:Zeit in min

| | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gruppe IIa | m | 86 | 88 | 91 | 9o | 96 | 95 | 95 | 93 | 1o4 |
| | n | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 11 | 8 | 4 |
| | s | 1o | 12 | 12 | 15 | 2o | 13 | 3o | 21 | 12 |
| Gruppe IIb | m | 2o7 | 215 | 211 | 2oo | 196 | 192 | 175 | 186 | 168 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 1o | 7 | 5 | 2 |
| | s | 43 | 39 | 31 | 31 | 25 | 18 | 34 | 35 | 23 |
| | p | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,oo1 | <o,o5 |




GRUPPE Ia

Abb.1o Verhalten des $pCO_2$ bei der Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie)

Bei der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie) fanden sich durchschnittlich folgende Werte:

| | |
|---|---|
| zu Beginn | 3o mm Hg (∓8) |
| am Ende | 11 mm Hg (∓6) (s.Abb.11) |

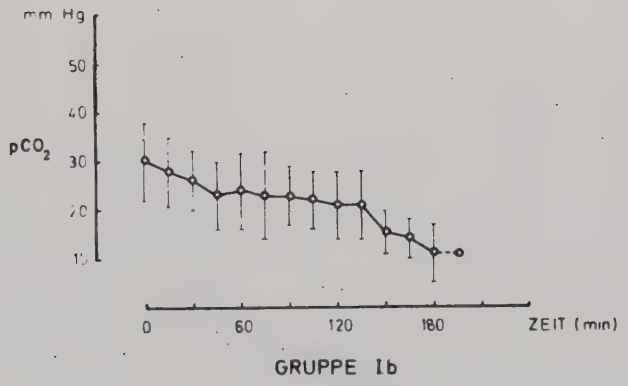



Abb.11 Verhalten des $pCO_2$ bei der Gruppe Ib (leber-gesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Es ergeben sich statistisch gesicherte Unterschiede (s.Tab.V)

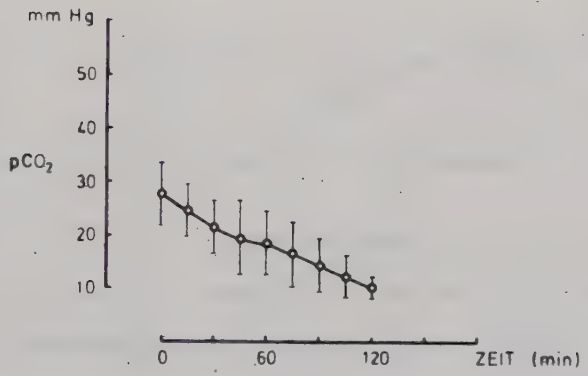
Tabelle V $pCO_2$-Werte (mm Hg) der Gruppe I ; t:Zeit in min

| Gruppe Ia | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o | 135 | 15o | 165 | 18o | 195 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 38 | 37 | 35 | 34 | 33 | 32 | 29 | 27 | 26 | 25 | 25 | 17 | 16 | 13 |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 14 | 11 | 1o | 7 | 6 |
| | s | 8 | 9 | 8 | 7 | 9 | 7 | 9 | 1o | 1o | 12 | 17 | 7 | 8 | 5 |
| Gruppe Ib | m | 3o | 28 | 26 | 23 | 24 | 23 | 22 | 21 | 21 | 15 | 14 | 11 | 11 | |
| | n | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 12 | 11 | 7 | 5 | 2 | |
| | s | 8 | 7 | 6 | 7 | 8 | 9 | 6 | 6 | 7 | 7 | 4 | 4 | 6 | |
| | p | <0,05 | <0,01 | <0,01 | <0,001 | <0,01 | <0,01 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | |

Die Durchschnittswerte des $pCO_2$ der Gruppe IIa (leber-geschädigte Tiere bei normaler Körpertemperatur) betrugen:

zu Beginn 27 mm Hg (±6)

am Ende 1o mm Hg (±2) (s.Abb.12)



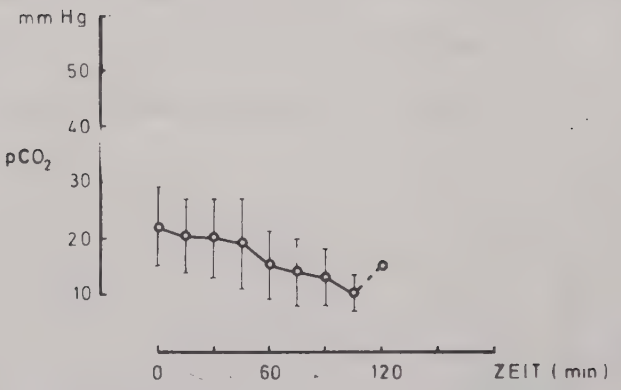

GRUPPE IIa

Abb.12 Verhalten des $pCO_2$ bei Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere bei normaler Körpertemperatur)

Die Durchschnittswerte des $pCO_2$ der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie) betrugen:

zu Beginn 27 mm Hg (±4)

am Ende 15 mm Hg (±2) (s.Abb.13)




GRUPPE IIb

Abb.13 Verhalten des $pCO_2$ bei Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Die Unterschiede sind statistisch nicht gesichert (s.Tab.VI)

Tabelle VI $pCO_2$-Werte (mm Hg) der Gruppe II ; t:Zeit in min

| Gruppe IIa | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 27 | 24 | 21 | 19 | 18 | 16 | 14 | 12 | 1o |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 | 1o | 5 |
| | s | 6 | 5 | 5 | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 2 |
| Gruppe IIb | m | 22 | 2o | 2o | 19 | 15 | 14 | 13 | 1o | 15 |
| | n | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 11 | 8 | 5 | 2 |
| | s | 7 | 7 | 7 | 8 | 6 | 6 | 5 | 4 | o |
| | p | <0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

4. pH

Bei den Gruppen Ia (lebergesunde Tiere bei normaler Körpertemperatur), Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie) und IIa (lebergeschädigte Tiere bei normaler Körpertemperatur) bildete sich bis zum Versuchsende eine zunehmende Azidose aus.
So betrugen die pH-Werte der Gruppe Ia im Durchschnitt:

| | | |
|---|---|---|
| zu Beginn | 7,28 | (± 0,80) |
| am Ende | 6,98 | (± 0,30) (s.Abb.14) |

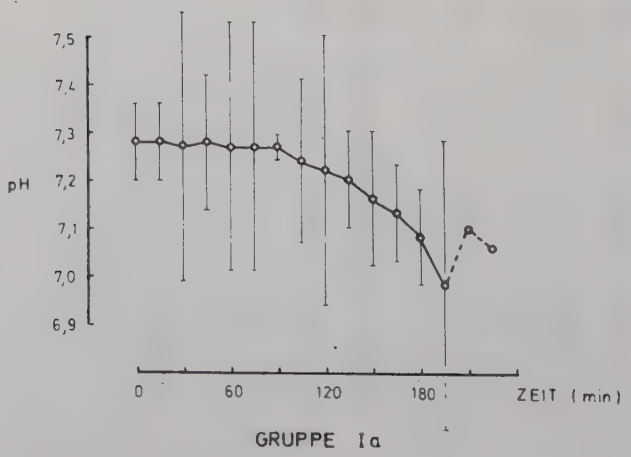



Abb.14 Verhalten des pH bei Gruppe Ia (lebergesunde Tiere bei normaler Körpertemperatur)

Die pH-Werte der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie) betrugen im Mittel: zu Beginn 7,43 (∓o,1o), am Ende 7,27 (∓o,2o) (s.Abb.15)

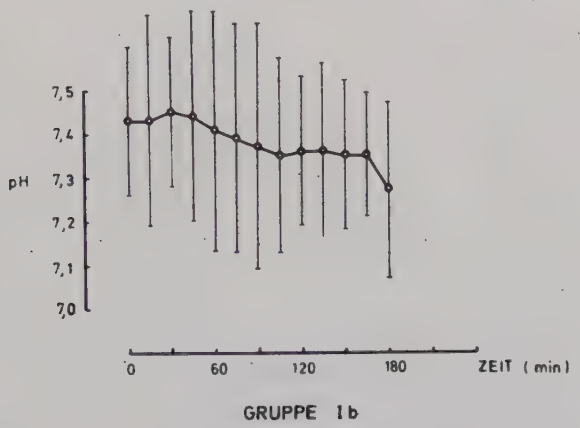



Abb.15 Verhalten des pH bei Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Statistisch ergeben sich keine Unterschiede (s.Tab.VII)

Tabelle VII pH-Werte der Gruppe I ; t:Zeit in min

| Gruppe Ia | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o | 135 | 15o | 165 | 18o | 195 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 7,28 | 7,28 | 7,27 | 7,28 | 7,27 | 7,27 | 7,27 | 7,24 | 7,22 | 7,2o | 7,16 | 7,13 | 7,o8 | 6,98 |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 14 | 12 | 1o | 8 | 6 |
| | s | o,8o | o,8o | o,28 | o,14 | o,26 | o,26 | o,o2 | o,17 | o,28 | o,1o | o,14 | o,1o | o,1o | o,3o |
| Gruppe Ib | m | 7,43 | 7,43 | 7,45 | 7,44 | 7,41 | 7,39 | 7,37 | 7,35 | 7,36 | 7,36 | 7,35 | 7,35 | 7,27 | |
| | n | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 12 | 11 | 7 | 5 | 2 | |
| | s | o,17 | o,24 | o,17 | o,24 | o,28 | o,26 | o,28 | o,22 | o,17 | o,2o | o,17 | o,14 | o,2o | |
| | p | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | <o,o1 | <o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | |

Bei der Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere bei normaler Körpertemperatur) betrugen die pH-Werte durchschnittlich zu Beginn 7,31 (∓o,21), am Ende 7,17 (∓o,26) (s.Abb.16).

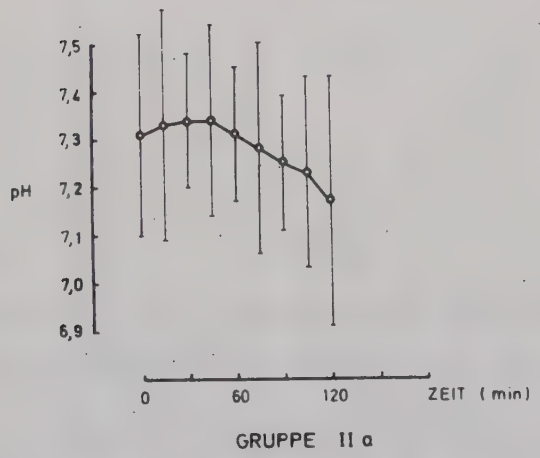



Abb.16 Verhalten des pH bei Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere bei normaler Körpertemperatur)

Lediglich bei der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie) bildete sich keine Azidose aus. So betrug hier der durchschnittliche Ausgangswert pH 7,4o (∓o,3o), der Endwert pH 7,4o (∓o,14) (s.Abb.17).

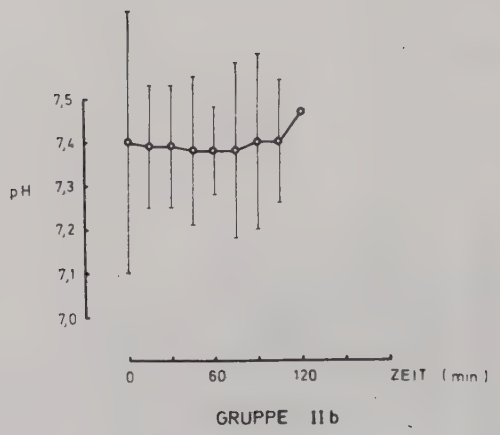



Abb.17 Verhalten des pH bei Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Statistisch gesicherte Unterschiede ergeben sich nicht (s.Tab.VIII)

Tabelle VIII pH-Werte der Gruppe II ; t:Zeit in min

| Gruppe IIa | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 7,31 | 7,33 | 7,34 | 7,34 | 7,31 | 7,28 | 7,25 | 7,23 | 7,17 |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 | 1o | 5 |
| | s | o,21 | o,24 | o,14 | o,2o | o,14 | o,22 | o,14 | o,2o | o,26 |
| Gruppe IIb | m | 7,4o | 7,39 | 7,39 | 7,38 | 7,38 | 7,38 | 7,4o | 7,4o | 7,47 |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 11 | 8 | 5 | 2 |
| | s | o,3o | o,14 | o,14 | o,17 | o,1o | o,2o | o,2o | o,14 | o,oo |
| | p | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 |

5. Sauerstoffsättigung

Bei allen vier Versuchsgruppen blieb die Sauerstoffsättigung während der ganzen Versuchsdauer auf einen Wert vor 98 - 1oo%.

6. Hämatokrit

Während des Versuchs kam es zu einem kontinuierlichen Abfall des Hämatokrits.Die Durchschnittswerte der Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie) betrugen zu Beginn 41% (∓5),am Ende 18% (∓3) (s.Abb. 18).

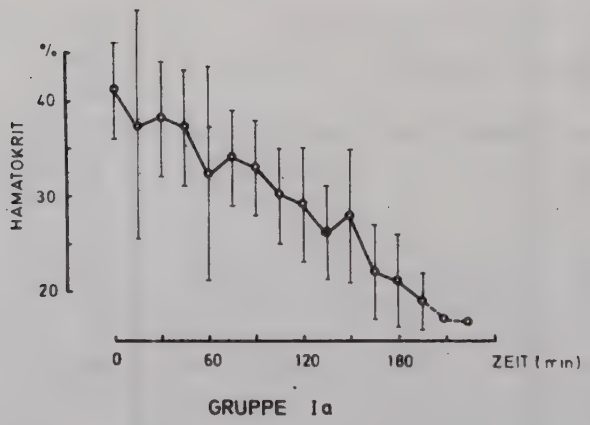



Abb.18 Hämatokritwerte der Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie)

Die Hämatokritwerte der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie) betrugen im Mittel zu Beginn 41% (±5), am Ende 18% (±3) (s.Abb. 19).

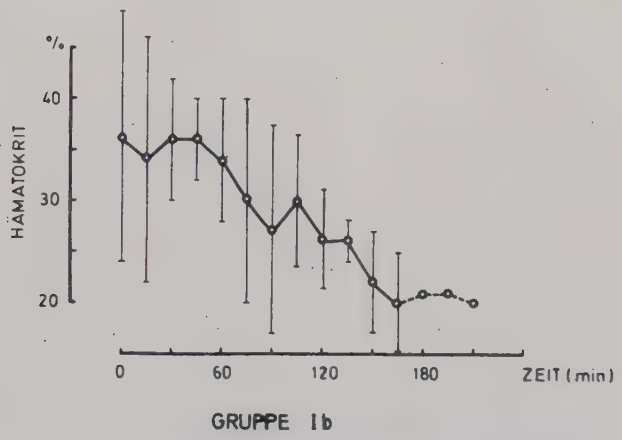



Abb.19 Hämatokritwerte der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Es finden sich keine statistisch gesicherten Unterschiede (s.Tab. IX).

**Tabelle IX** Hämatokrit-Werte (%) der Gruppe I ; t:Zeit in min

| Gruppe Ia | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o | 135 | 15o | 165 | 18o | 195 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 41 | 37 | 38 | 37 | 32 | 34 | 33 | 3o | 29 | 26 | 28 | 22 | 21 | 18 |
| | n | 14 | 13 | 12 | 13 | 14 | 11 | 12 | 12 | 13 | 13 | 11 | 9 | 6 | 4 |
| | s | 5 | 12 | 6 | 6 | 11 | 5 | 5 | 5 | 6 | 5 | 7 | 5 | 5 | 3 |
| Gruppe Ib | m | 36 | 34 | 36 | 36 | 34 | 3o | 27 | 3o | 26 | 26 | 22 | 2o | | |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 14 | 14 | 12 | 9 | 7 | 5 | | |
| | s | 12 | 12 | 6 | 4 | 6 | 1o | 1o | 6 | 5 | 2 | 5 | 5 | | |
| | p | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | | |

Bei der Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere in Normothermie) betrug der Hämatokritwert zu Beginn durchschnittlich 44% (∓4) und am Ende durchschnittlich 32% (∓8) (s.Abb. 2o).

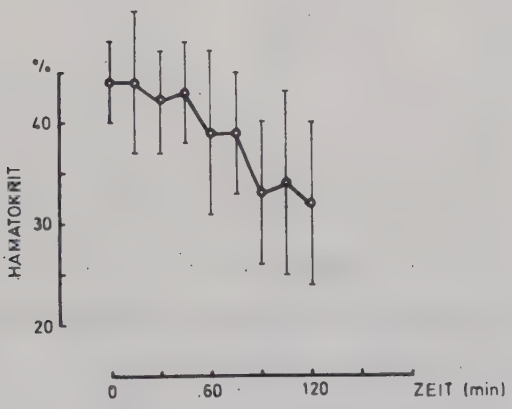



Abb.2o Hämatokritwerte der Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere in Normothermie)

Die Durchschnittswerte der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie) waren zu Beginn 43% (∓5) und am Versuchsende 32% (∓6) (s.Abb. 21).

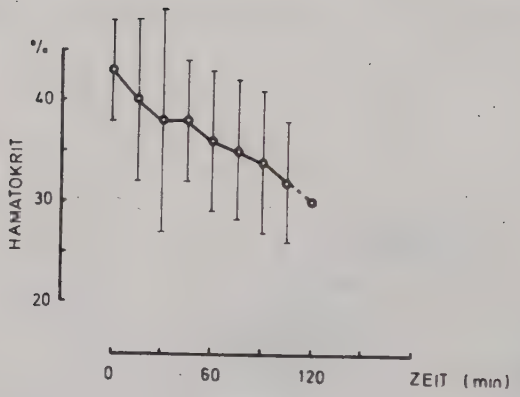



Abb.21 Hämatokritwerte der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Statistische Unterschiede ergeben sich nicht (s.Tab.X).

Tabelle X Hämatokrit-Werte (%) der Gruppe II ; t:Zeit in min

| Gruppe IIa | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 44 | 44 | 42 | 43 | 39 | 39 | 33 | 34 | 32 |
| | n | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 12 | 8 | 3 |
| | s | 4 | 7 | 5 | 5 | 8 | 6 | 7 | 9 | 8 |
| Gruppe IIb | m | 43 | 4o | 38 | 38 | 36 | 35 | 34 | 32 | |
| | n | 15 | 15 | 14 | 14 | 14 | 11 | 8 | 5 | |
| | s | 5 | 8 | 1o | 6 | 7 | 7 | 7 | 6 | |
| | p | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | |

7. Hämoglobin

Das Hämoglobin sank kontinuierlich mit der Entblutung ab. Bei Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie) fanden sich folgende Durchschnittswerte: zu Beginn 12,6 g% (∓1,5), am Ende 5,7 g% (∓1,5) (s.Abb.22).

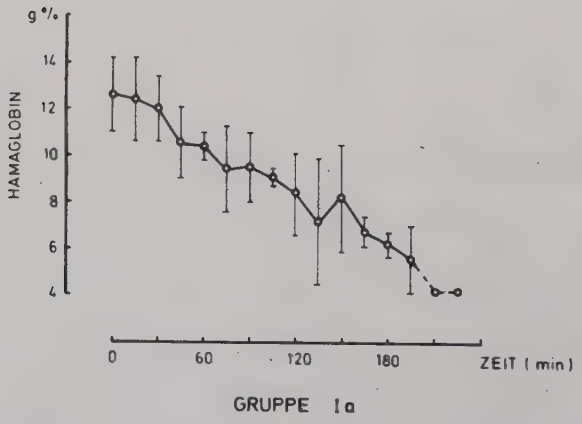



Abb.22 Hämoglobinwerte bei Gruppe Ia (lebergesunde Tiere in Normothermie)

Bei der Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie) betrug der Wert zu Versuchsbeginn im Mittel 11,3 g% (∓1,4) und am Versuchsende im Mittel 6,1 g% (∓o,2) (s.Abb.23).

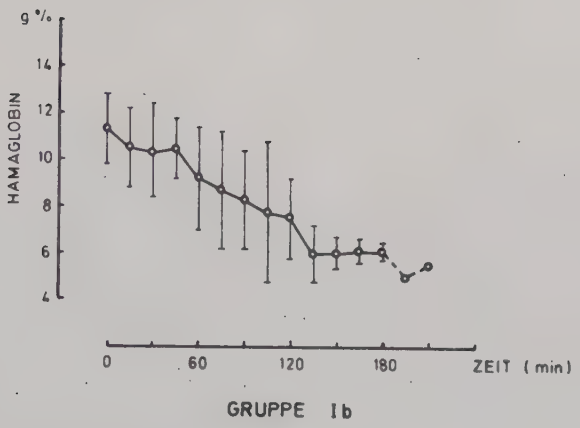



Abb.23 Hämoglobinwerte bei Gruppe Ib (lebergesunde Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Es finden sich keine statistisch gesicherten Unterschiede (s.Tab. XI).

Tabelle XI Hämoglobin-Werte (g%) der Gruppe I ; t:Zeit in min

| Gruppe Ia | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o | 135 | 15o | 165 | 18o | 195 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 12,6 | 12,4 | 12,o | 1o,5 | 1o,4 | 9,4 | 9,5 | 9,o | 8,4 | 7,1 | 8,2 | 6,7 | 6,3 | 5,7 |
| | n | 15 | 15 | 14 | 13 | 14 | 12 | 13 | 14 | 15 | 14 | 11 | 1o | 7 | 6 |
| | s | 1,56 | 1,74 | 1,4o | 1,4o | o,4o | 1,74 | 1,4o | o,23 | 1,75 | 2,66 | 2,23 | o,5o | o,4o | 1,52 |
| Gruppe Ib | m | 11,3 | 1o,5 | 1o,3 | 1o,5 | 9,2 | 8,7 | 8,3 | 7,7 | 7,5 | 6,o | 6,o | 6,1 | 6,1 | |
| | n | 13 | 15 | 13 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 | 11 | 7 | 5 | 2 | |
| | s | 1,4o | 1,54 | 2,o2 | 1,3o | 2,33 | 2,44 | 2,o2 | 3,oo | 1,82 | 1,18 | o,75 | o,3o | o,15 | |
| | p | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | |

Der Hämoglobinwert der Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere in Normothermie) betrug zu Beginn im Durchschnitt 13,7 g% (±1,o) und am Ende im Durchschnitt 9,2 g% (±1,4) (s.Abb.24).

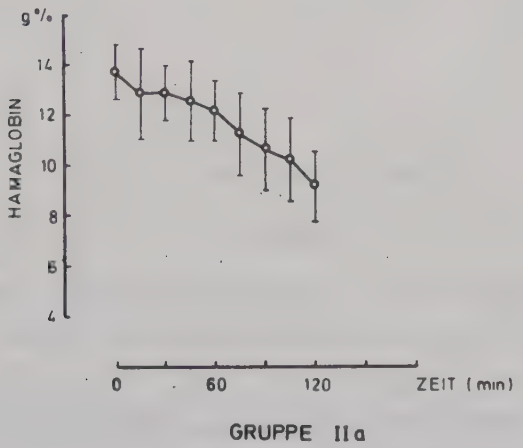



Abb.24 Hämoglobinwerte bei Gruppe IIa (lebergeschädigte Tiere in Normothermie)

Bei der Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie) fand sich ein Ausgangswert von im Mittel 11,9 g% (±2,2) und ein Endwert von im Mittel 7,5 g% (±2,9) (s.Abb.25).

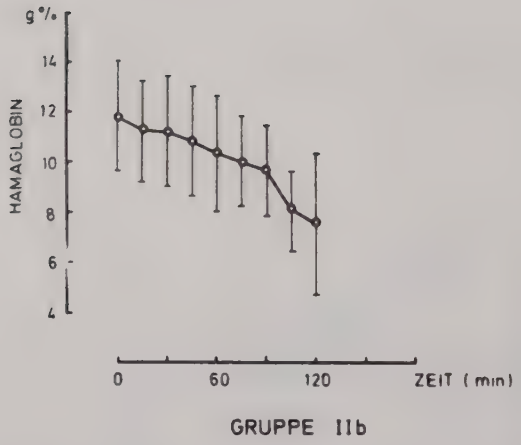



Abb.25 Hämoglobinwerte bei Gruppe IIb (lebergeschädigte Tiere in kontrollierter Hypothermie)

Auch hier finden sich keine statistisch gesicherten Unterschiede (s.Tab. XII).

Tabelle XII Hämoglobin-Werte (g%) der Gruppe II ; t:Zeit in min

| Gruppe IIa | t | o | 15 | 3o | 45 | 6o | 75 | 9o | 1o5 | 12o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | 13,7 | 12,9 | 12,9 | 12,6 | 12,2 | 11 3 | 1o,7 | 1o,3 | 9,2 |
| | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 | 1o | 5 |
| | s | 1,oo | 1,81 | 1,o5 | 1,52 | 1,2o | 1,7o | 4,58 | 1,82 | 1,41 |
| Gruppe IIb | m | 11,9 | 11,3 | 11,2 | 1o,8 | 1o,3 | 1o,o | 9,7 | 8,1 | 7,5 |
| | n | 15 | 15 | 14 | 15 | 15 | 11 | 8 | 5 | 2 |
| | s | 2,28 | 2,oo | 2,12 | 2,28 | 2,44 | 1,84 | 1,84 | 1,54 | 2,91 |
| | p | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 | >o,o5 |

## BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

### 1. Blutvolumen

Die vergleichenden Untersuchungen über die jeweilige Menge des Blutverlustes, der im Rahmen des hämorrhagischen Schocks bei den einzelnen Gruppen zum Tode führte, zeigen folgende Besonderheiten:

a) Die leberkranken, durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Tiere (Gruppe IIa und IIb) vertragen den Blutverlust wesentlich schlechter als die gesunden. Diese Beobachtung gilt sowohl für die Tiere in Normothermie als auch für die in kontrollierter Hypothermie.

b) In kontrollierter Hypothermie wurde der hämorrhagische Schock von den Versuchstieren besonders schlecht vertragen. Der Blutverlust, der zum Tode führte, ist hier weitaus geringer als bei den normothermen Kaninchen

Die Beobachtung, daß leberkranke Tiere einen Blutverlust

im Rahmen des hämorrhagischen Schocks schlechter vertragen als gesunde, deckt sich mit den Erfahrungen aus der menschlichen Pathophysiologie. Kranke mit einer Lebercirrhose sind gegen jeglichen Blutverlust außerordentlich empfindlich. Sie gelangen leicht ins Coma hepaticum. Der Grund dafür ist die von vornherein bestehende Gewebshypoxie, die sich als Folge der Umbauvorgänge in der cirrhotischen Leber und der dadurch bedingten Mangeldurchblutung ergeben hat.

In dieser Versuchsanordnung wurde der Leberschaden bei den Kaninchen durch eine akute Intoxikation mit Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufen. Das morphologische Bild der durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Leber entspricht nicht dem einer Lebercirrhose, jedoch sind die Auswirkungen mit denen der cirrhotischen Leber durchaus vergleichbar. Tetrachlorkohlenstoff führt vorwiegend zu zentrolobulären Nekrosen und zur Verfettung der Leberzellen. Durch toxische Fermenthemmung kommt es, wie bei der Cirrhose, zu einer erheblichen Empfindlichkeit der geschädigten Leber gegen Sauerstoffmangel. Es besteht, hervorgerufen durch die Tetrachlorkohlenstoffintoxikation, eine toxische Hypoxydose. Es ist bekannt, daß durch den hämorrhagischen Schock die Hypoxydose verstärkt wird. Da die lebergeschädigten Tiere sich hierbei in einer schlechteren Ausgangslage befinden als die lebergesunden Tiere, führt hierbei schon ein weit

geringerer Blutverlust als bei den lebergesunden zum irreversiblen Schock und zum letalen Ausgang.

Es war naheliegend anzunehmen, daß der Blutverlust im Rahmen des hämorrhagischen Schocks bei Erhöhung der Toleranzbreite gegen Sauerstoffmangel besser vertragen würde. Eine geeignete Methode, die Empfindlichkeit des Gewebes gegen Sauerstoffmangel zu verringern, ist die kontrollierte Hypothermie. Die Wiederbelebungszeit der Organe wird hierdurch verlängert und zwar in exponentieller Abhängigkeit vom Grad der Temperatursenkung.

Entgegen dieser Erwartung zeigen die Versuche jedoch, daß die kontrollierte Hypothermie kein geeignetes Mittel ist, die Überlebenszeit beim hämorrhagischen Schock zu verlängern. Das gilt sowohl für die lebergesunden als auch für die leberkranken Tiere.

Dieses Ergebnis, das statistisch gesichert ist, erscheint zunächst verwunderlich. Die Erklärung liegt darin, daß zwischen der Wiederbelebungszeit der Organe und der Überlebenszeit des Organismus streng unterschieden werden muß. Diese Unterscheidung trafen auch THAUER und BRENDEL (4o). Sie beobachteten mit sinkender Temperatur eine Zunahme der Wiederbelebungszeit der Organe, jedoch eine Abnahme der Überlebenszeit des durchbluteten, beatmeten Organismus (4o). Offensichtlich kommt es beim Warmblüterorganismus, wie

THAUER und BRENDEL annehmen, zu einer Desintegration der Funktionen, deren optimale Koordination nur bei 37°C garantiert ist (4o).

Wenn auch Einzelheiten dieser Desintegration noch unbekannt sind, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß mit Hilfe der kontrollierten Hypothermie die Überlebenszeit des Organismus beim hämorrhagischen Schock nicht verlängert werden kann.

2. Blutdruck

Das Verhalten des Blutdrucks zeigt im Vergleich der lebergesunden zu den leberkranken Tieren keine Unterschiede. Dagegen liegt der Blutdruck bei den Tieren in kontrollierter Hypothermie (Gruppe Ib und IIb) von vornherein niedriger als bei den Tieren in Normothermie. Der Druck sinkt zudem rascher ab und erreicht niedrigere Werte. Es ist bekannt, daß das Herzminutenvolumen in Hypothermie abnimmt. Dies erklärt sich sowohl durch die temperaturabhängige Frequenzminderung als auch durch die Blutplasmaverschiebung, wobei ein Teil des Blutvolumens von der Zirkulation ausgeschloßen wird (4o). So nimmt auch die Leberdurchblutung in kontrollierter Hypothermie ab. Nach bisher nicht veröffentlichten Untersuchungen an Kaninchen verringerte sich in Hypo-

thermie von 30°C Kerntemperatur das Durchströmungsvolumen der Leber um 25% der ursprünglichen Durchströmungsgröße (29). Diese Messungen wurden mit kolloidalem, radioaktiven Gold ($Au^{198}$) durchgeführt. Sie stimmen überein mit den Angaben von SHUMACKER, der bei einer Hypothermie von 30°C eine Abnahme von 28% des Durchströmungsvolumen der Leber fand (37).

Die Abnahme der Herzfrequenz und die Blutplasmaverschiebung sind die wesentlichen Ursachen für die niedrigen Druckwerte in Hypothermie und für ihren raschen Druckabfall beim Blutverlust.

3. Blutgase

a) $pO_2$

Der Sauerstoffpartialdruck liegt bei den hypothermen Tieren durchwegs höher als bei den normothermen Tieren.

Die Atmung ist temperaturabhängig und wird auch nachhaltig von der Narkose beeinflußt. Da der summierte depressive Effekt von Hypothermie und Narkose zu einer Atmungsinsuffizienz führt, käme es zu einer respiratorischen Azidose, würde man nicht die künstliche Beatmung durchführen. Aus diesem Grunde war es notwendig, bei den unterkühlten Versuchstieren die künstliche Beatmung vorzunehmen.

Die hohen $pO_2$-Werte der unterkühlten Tiere sind auf die

künstliche Beatmung zurückzuführen. Außerdem nimmt die Löslichkeit für Sauerstoff im Plasma mit sinkender Temperatur zu, sodaß auch dieser Faktor bei der Erhöhung des $pO_2$-Wertes eine Rolle spielt. Bei zunehmendem Blutverlust sinkt bei allen Tieren der $pO_2$ annähernd gleichmäßig ab, wie es im Rahmen des hämorrhagischen Schocks zu erwarten ist.

b) $pCO_2$

Der $pCO_2$-Wert sinkt in allen Gruppen kontinuierlich ab. Wesentliche Unterschiede zwischen lebergesunden und leberkranken Tieren einerseits und denen in Hypothermie andererseits ergeben sich nicht.
Das Absinken des $pCO_2$ weist daraufhin, daß bei zunehmender Azidose ein Kompensationsmechanismus eintritt, der durch die vermehrte Abgabe von $CO_2$ durch die Atemluft gekennzeichnet ist.

4. pH

In den Gruppen Ia, Ib und IIa zeigt sich, wie zu erwarten ist, ein kontinuierliches Absinken des pH-Wertes im Verlauf des hämorrhagischen Schocks. Es kommt zur metabolischen Azidose.
Bemerkenswert sind die insgesamt höheren pH-Werte bei den lebergeschädigten Tieren, die bezogen auf Normal-

werte bei Kanichen im alkalotischen Bereich liegen. Für das Ausbleiben der Azidose in Gruppe IIb findet sich keine sicher zu beweisende Erklärung.Möglicherweise sind die höheren pH-Werte bedingt durch einen sekundären Hyperaldosteronismus als Folge des bestehenden Leberschadens.Der Abbau des Aldosterons ist bei einer Schädigung der Leberzellen gestört und wird außerdem vom Grade der Leberdurchblutung beeinflußt.In Hypothermie ist die Leberdurchblutung vermindert.Es ist daher durchaus denkbar,daß die erhöhten pH-Werte der lebergeschädigten Tiere besonders in Hypothermie (Gruppe IIb) durch einen geringeren Aldosteronabbau in der geschädigten Leber bedingt sind.

5. Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung bleibt bis zum Versuchsende in allen Gruppen nahezu unverändert.Dieses Verhalten war zu erwarten und ist aus der allgemeinen Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks und der Hypothermie bekannt.

6. Hämatokrit und Hämoglobin

Auch Hämatokrit- und Hämoglobinwerte fielen in allen Gruppen gleichmäßig ab.Unterschiede zwischen den gesunden,den lebergeschädigten und den Tieren in kontrollierter Hypothermie ergeben sich nicht.Auch hier

entspricht die Verhaltensweise den bekannten Gegebenheiten beim hämorrhagischen Schock.

Die als Modell eines hämorrhagischen Schocks durchgeführte Versuchsanordnung unterscheidet sich insofern von den Verhältnissen bei einer akuten Blutung aus Ösophagusvaricen,als die Blutentnahme aus dem großen Kreislauf nach außen erfolgte.Bei der Ösophagusvaricenblutung handelt es sich dagegen um eine intestinale Blutung.

Das in den Darm gelangte Blut wird vor allem durch Darmbakterien abgebaut.Die hierbei entstehenden Stoffwechselprodukte,besonders Ammoniak,Phenol und andere Produkte der Darmfäulnis,gelangen in hoher Konzentration über den Pfortaderkreislauf in die Leber,wo sie normalerweise entgiftet werden.Durch die vermehrte Anflutung toxischer Abbauprodukte ergibt sich für die cirrhotische Leber eine zusätzliche Belastung.

Die Anwendung der Hypothermie ist jedoch auch im Hinblick auf die Entgiftungsfunktion der Leber bedenklich.Tierexperimentellle Untersuchungen haben gezeigt,daß die Entgiftungsleistung der Leber in Hypothermie abnimmt.Insbesonders ist die Ammoniakentgiftung, bei der es sich um einen energiefordernden Prozeß handelt,in Hypothermie eingeschränkt (28).Die kontrollierte Hypothermie ist daher keine geeignete

Methode,die Gefahren einer akuten Blutung aus Ösophagusvaricen und des Coma hepaticum zu verhindern.

Jedoch haben auch die bisherigen konservativen und operativen Maßnahmen im akuten Blutungsstadium zu keinen befriedigenden Ergebnissen geführt. Die Sterblichkeit beläuft sich sowohl bei konservativen als auch bei operativen Maßnahmen auf etwa 5o% (8, 15).

Es ist wiederholt gefordert worden,prophylaktisch durch einen porto-cavalen Shunt den erhöhten Pfortaderdruck zu senken,um damit von vornherein der Blutungsgefahr zu begegnen.Eine wirksame Drucksenkung ist nur durch einen breiten porto-cavalen Shunt möglich.Da durch die porto-cavale Anastomose das gesamte Pfortaderblut der Leber verloren geht,verschlechter sich hierdurch die oxydative Leistung des Lebergewebes und damit deren Funktion.In etwa 2o - 3o% der Fälle kommt es nach porto-cavaler Anastomose zur sog. porto-cavalen Enzephalopathie.Diese ist letztlich ebenfalls Ausdruck einer gestörten Leberfunktion.

So sind auch die Ergebnisse der prophylaktischen Shuntoperation,so wie sie bisher durchgeführt wurden,unbefriedigend geblieben.Große Vergleichsstatistiken von GARCEAU und Mitarbeitern sowie von CONN und Mitarbeiter haben ergeben,daß die Überlebenszeit der Operierten nicht länger ist als die der Nichtoperierten (8,15).

Beide Gruppen unterschieden sich lediglich in den Todesursachen.Die nicht operierten Patienten erlagen im weiteren Verlauf einer akuten Varicenblutung,die operierten starben durch Leberinsuffizienz.Die porto-cavale Anastomose hat sich daher als prophylaktische Maßnahme nicht durchsetzen können.

Neue Möglichkeiten jedoch ergeben sich mit Hilfe der druckangleichenden Arterialisation der Leber nach porto-cavaler Anastomose.Dieses neue Behandlungs-verfahren,das von MATZANDER in der Chirurgischen Klinik der Universität des Saarlandes entwickelt und hier 1968 erstmals angewandt wurde (26,27),bewirkt zweierlei:

1. Die Senkung des Pfortaderhochdruckes im extrahepatischen Pfortadersystem und damit die Verhütung einer Blutung aus Ösophagusvaricen und

2. eine Verbesserung der Leberfunktion durch eine bessere Sauerstoffversorgung des geschädigten Lebergewebes.

Entscheidend ist,daß durch die Arterialisation auch die Grundkrankheit,die Cirrhose,günstig beeinflußt werden kann.

Nunmehr wird man auch die prophylaktische Operation bejahen können.

Es ergeben sich mit Hilfe dieser neuen Methode neue Möglichkeiten in der Behandlung des Pfortaderhochdruckes bei Lebercirrhose.

ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Lebercirrhose sind durch Blutungen aus Ösophagusvaricen außerordentlich gefährdet. Auf Grund der bestehenden Hypoxie des Lebergewebes vertragen sie akute Blutverluste schlecht und gelangen leicht ins Coma hepaticum.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde zu klären versucht, ob die Anwendung der kontrollierten Hypothermie als geeignete Maßnahme zur Verringerung der Gefahren einer derartigen Blutung angesehen werden kann. Deshalb wurde bei 6o Kaninchen gleichen Gewichtes ein hämorrhagischer Schock unter vergleichbaren Bedingungen erzeugt. 3o Dieser Kaninchen erhielten 48 Stunden vor Versuchsbeginn o,5 ml $CCl_4$ subcutan injiziert. Hierdurch wurde eine akute Leberschädigung hervorgerufen. Jeweils 15 lebergesunde und lebergeschädigte Tiere wurden unterkühlt. Ihre Kerntemperaturen betrugen 3o°C. Jeweils 15 andere Tiere unter normalen Temperaturbedingungen dienten zur Kontrolle.

Die Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

1. Lebergeschädigte Kaninchen vertragen den hämorrhagischen Schock schlechter als gesunde.

2. Kaninchen in kontrollierter Hypothermie sind gegen einen akuten Blutverlust weitaus anfälliger als normotherme Tiere. Dies gilt sowohl für die lebergesunden als auch für die lebergeschädigten Kaninchen.

Die kontrollierte Hypothermie ist keine geeignete Methode, die Gefahren eines hämorrhagischen Schocks bei bestehendem Leberschaden zu verringern.
Durch die Unterkühlung wird zwar die Wiederbelebungszeit der einzelnen Organe verlängert, jedoch die Überlebenszeit des Gesamtorganismus verkürzt.

SCHRIFTTUM

1. ALLGÖWER, M.: Schock. Lehrbuch der Chirurgie. Stuttgart: Georg Thieme 1964, 1o9.

2. BERNHARD, W.F., G.F. CAHILL, and G.W. CURTIS: The rationale of surgery under hypothermia in certain patients with severe hepatocellular disease. Ann. Surg. 145, (1957), 289.

3. BLALOCK, A., M.F. MASON: A comparison of the effects of heat and those of cold in the prevention and treatement of shock. Arch. Surg. 42, (1941), 1o54.

4. BÖRNER, P.: Ätiologie und Todesursachen der verschiedenen Formen der Lebercirrhose in den Jahren 1955 - 1959. Dtsch. med. Wschr. 86, (1961), 43.

5. BREWIN, E.G.: Hypothermie im Schock. Schock, Pathogenese und Therapie, Internat. Sympos. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962, 357.

6. BRADELEY, A.F., M. STUPPEL, and J.W. SEVERINGHAUS: Effect of temperature on $pCO_2$ and $pO_2$ of blood in vitro. J. Appl. Phys. 9, (1956), 2o1.

7. CLAUSS, R.H., R.D. JUNKER, L.D. BROWNING, and W.F. MAC FEE: Hypothermia for portocaval shunts. Ann. Surg. 15o, (1959), 99.

8. CONN, H.O., and W.W. LINDENMUTH: Observations on prophylactic portacaval anastomosis in cirrhotic patients with esophageal varices. The Therapy of Portal Hypertension. Stuttgart: Georg Thieme 1968,7o.

9. CROWELL, J.W., and E.E. SMITH: Oxygen deficit and irreversible herorrhagic shock. Americ. J. Physiol. 2o6, (1964), 313.

1o. DALICHAU, H. und E. UNGEHEUER: Das Schicksal der Patienten mit blutenden Ösophagusvaricen. The Therapy of Portal Hypertension. Internat. Sympos. Stuttgart: Georg Thieme 1967, 8.

11. DELORME, E.J.: Hypothermia. Brit. med. Bull. 11, (1955), 221.

12. ESSER, G., A. GÜTGEMANN, H. HÜHNERBEIN, H.W. SCHREIBER und K. SCHRIEFERS: Die akute Blutung aus Ösophagusvaricen. Münch. med. Wschr. 48, (1966), 2436.

13. FISHER, B., E.J. FEDORS, S.H. LEE, W.K. WEITZEL, R. SELKER, and C. RUSS: Some physiologic effects of short- and long-term hypothermia upon the liver. Surgery 4o (1956), 862.

14. FRIEDMANN, E.W., DAVIDOFF, D., and J. FINE: Hypothermia in hemorrhagic shock. Americ. J. Physiol. 185, (1956), 521.

15. GARCEAU, A.J., and R. RESNIK: Progress report of the controlled trial of prophylactic portocaval anastomosis by the Boston Inter-Hospital Liver Group. The Therapy of Portal Hypertension. Stuttgart: Georg Thieme 1968, 7o.

16. GOODALL, R.G.W., W.W.B. HYNDMAN, and F.N. GURD: Studies on hypothermia in abdominal surgery. Arch. Surg. 75, (1957), 1o11.

17. GOW, G.A., and D.D. MC GREGOR: Hemorrhage from esophageal varices. Canad. M.A.J. 83, (196o), 1o32.

18. GÜTGEMANN, A. und H.W. SCHREIBER: Lebercirrhose-Varicenblutung und chirurgische Therapie. Med. Klin. 16, (196o), 635.

19. HISLOP, I.G., T.E. WATERS, T.D. KELLOCK, and B. SWYNNERTON: The natural history of hemorrhage from esophageal varices. Lancet, I, (1966), 945.

2o. HOFFMEISTER, F., R. VORMANN und H. WEESE: Die Narkose Zit. nach H. KILLIAN und H. WEESE. Stuttgart: Georg Thieme 1954.

21. JAULMES, C., H. LABORIT et A. BENITTE: Prévention du choc hémorrhagique par l'hypothermie associé à la stabilisation neuro-végétative. Compt. rend. Acad. Sc. Paris. 234, (1952), 372.

22. KELMANN, G.R., and J.F. NUNN: Nomograms for correction of blood $pO_2$, $pCO_2$, pH and bass excess for time and temperature. J. Appl. Phys. 21, (1966), 1484.

23. LINTON, R.R.: The surgery of portal cirrhosis of the liver. Ann. J. Med. 24, (1958), 941.

24. LUNSGAARD-HANSEN, P.: Die regionale Verteilung des Sauerstoffmangels im experimentellen hämorrhagischen Schock. Langenbecks Arch. klin. Chir. 311, (1965), 64.

25. MARTINI, G.A.: Lebercirrhose und verwandte Erkrankungen. Lehrbuch der Inneren Medizin. Stuttgart: Schattauer 1966.

26. MATZANDER, U.: Verbesserung der Leberdurchblutung nach portokavalen Anastomosen (Monographie). Ann. Univ. Sarav. Vol. XII, Fasc. 4, (1964).

27. MATZANDER, U.: Probleme bei der Arterialisation des intrahepatischen Pfortaderkreislaufs nach portokavalen Anastomosen. 85. Tagg. Dtsch. Ges. Chir. München 1968. Langenbecks Arch. klin. Chir. Bd. 322, (1968), 1155. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.

28. MATZANDER, U., H. SCHÖNDORF: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des portalen Durchströmungsanteils für die Entgiftung des

Ammoniaks in der Leber. Bruns' Beitr. klin. Chir. 217/3, (1969), 262.

29. MATZANDER, U.: Bisher noch nicht veröffentlichte Untersuchungen.

3o. NACHLAS, M.M.: A critical evaluation of venous shunts for the treatement of cirrhotic patients with esophageal varices. Ann. Surg. 148, (1958), 169.

31. OVERTON, R.C., and M.E. DE BAKEY: Experimental observations on the influence of hypothermia and autonomic blocking agents on hemorrhagic shock. Ann. Surg. 143, (1956), 439.

32. PERRET, C.: Organische Säuren und Schockzustände. Münch. med. Wschr. 11o, (1968), 133o.

33. POSTLETHWAIT, R.W., W.W. SHINGLETON, C.R. STEPHEN, and W.G. ANLYAN: Portocaval shunts (Use of hypothermia during anestesia). Arch. Surg. 8o, (196o), 125.

34. POSTEL, A.H., L.C. REID, and J.W. HINTON: The therapeutic effect of hypothermia in experimental hemorrhagic shock. Ann. Surg. 145, (1957), 311.

35. RAFFUCI, F.L., and O.H. WANGENSTEEN: Tolerance of dogs to occlusion of entire afferent vascular inflow to the liver. Surg. Forum 1, (1951), 192.

36. SCHLAG, G.: Metabolische Veränderungen im Schock: Die Milchsäureazidose und Exzess-Laktat-Bildung im traumatischen hypovolämischen Schock. Bruns' Beitr. klin. Chir. 11o, (1968), 133o.

37. SHUMAKER, H.B.: Comments on the distribution of blood flow. Surgery 47, (196o), 1.

38. Statistisches Jahrbuch 1969 für die Bundesrepublik, Stuttgart und Mainz: W. Kohlhammer.

39. TAYLOR, F.W., and J.G. JONTZ: Cirrhosis with hemorrhage. Arch. Surg. 78, (1959), 786.

4o. THAUER R. und W. BRENDEL: Hypothermie, Progress in Surgery, Vol. 2, Basel-New-York: S. Karger 1962.

41. ZITTEL, R.X.: Therapeutisches Vorgehen bei Ösophagusvaricenblutung. Münch. med. Wschr. 14, (1969), 77o.

DANKSAGUNG

Herrn Privatdozent Dr.med.U.Matzander danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas,für die stets freundliche Betreuung und verständnisvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr.med.H.Lüdeke und Herrn Professor Dr.med.W.Rummel danke ich vielmals für die gebotene Möglichkeit,die Arbeit auszuführen.

Herrn Privatdozent Dr.med.G.Harbauer möchte ich meinen Dank aussprechen für die Anleitung und Hilfe bei den Blutgasbestimmungen.

LEBENSLAUF

Am 29.5.1942 wurde ich als drittes Kind des Ingenieurs Michael Tausch und seiner Ehefrau Adelheid, geborene Maus, in Itebey, Jugoslavien, geboren.

Im Oktober 1944 flohen wir vor dem Einmarsch der russischen Truppen in Jugoslavien nach Oberösterreich, dort besuchte ich später die Volksschule in Diersbach und dann das Österreichische Bundesrealgymnasium in Schärding/Inn.

Nach Erhalt unserer deutschen Staatsangehörigkeit zogen wir im April 1956 nach Zweibrücken/Pfalz. Hier besuchte ich das Staatliche Neusprachliche Gymnasium, wo ich im März 1962 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Universität des Saarlandes mit dem Medizinstudium. Nach zwölf Semestern legte ich hier im Juli 1968 mein Staatsexamen ab.

Im Sommersemester 1965 bat ich Herrn Privatdozent Dr.med.U.Matzander um die Überlassung eines experimentellen Themas zur Dissertation.

Homburg, im Oktober 1969